

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonia Krvavica**

**Primarne glavobolje u  
adolescentnoj dobi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Odjelu za glavobolje i neuropatsku bol Klinike za neurologiju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Darije Mahović Lakušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## **KRATICE**

**ADHD** – attention deficit hyperactivity disorder

**BM** – brainstem migraine

**CH** – cluster headache

**CGRP** – calcitonin gene-related peptide

**CSD** – cortical spreading depression

**CTTH** – chronic tension-type headache

**ETTH** – episodic tension-type headache

**FHM** – familial hemiplegic migraine

**HC** – hemicrania continua

**LE** – lupus erythematosus

**MA** – migraine with aura

**MELAS**– mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes

**MO** – migraine without aura

**MOH** – medication overuse headache

**MRA** – magnetic resonance angiography

**MRI** – magnetic resonance imaging

**DHE** – dihydroergotamine

**ICHD-3 beta** – The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition

**IHS** – The international Headache Society

**NMDA** – N-methyl-D-aspartate

**NSAIDs** – nonsteroidal anti-inflammatory drugs

**PAG** – periaqueductal gray

**PET** – positron emission tomography

**PPE** – plasma protein extravasation

**RM** – retinal migraine

**RVM** – rostral ventromedial medulla

**SUNA** – short-lasting unilateral neuralgiform attacks with cranial autonomic symptoms

**SUNCT** – short-lasting unilateral neuralgiform attacks with conjunctival injection and tearing

**TACs** – trigeminal autonomic cephalgias

**VPNM** – ventral posteromedial nucleus

**5HT** – 5-hydroxytryptamine

## SADRŽAJ

SAŽETAK .....	
SUMMARY .....	
1. UVOD .....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA PRIMARNIH GLAVOBOLJA .....	2
3. PRIMARNE GLAVOBOLJE .....	3
4. MIGRENSKA GLAVOBOLJA .....	4
4.1. Migrena bez aure .....	5
4.2. Migrena s aurom .....	6
4.3. Patofiziologija .....	11
4.4. Terapija .....	13
5. TENZIJSKA GLAVOBOLJA .....	16
5.1. Patofiziologija .....	17
5.2. Terapija .....	18
6. CLUSTER GLAVOBOLJA .....	19
6.1. Patofiziologija .....	21
6.2. Terapija .....	22
7. DIJAGNOZA PRIMARNIH GLAVOBOLJA .....	24
8. ZAKLJUČAK .....	26
9. ZAHVALE .....	27
10. LITERATURA .....	28
11. ŽIVOTOPIS .....	41

# SAŽETAK

## PRIMARNE GLAVOBOLJE U ADOLESCENTSKOJ DOBI

Antonia Krvavica

Glavobolje su vrlo česte u razdoblju adolescencije. One imaju negativan utjecaj na učenje, izvršavanje školskih i izvanškolskih obveza, na odnose s vršnjacima i razlog su čestog izostajanja s nastave. Prema trećem izdanju Internacionalne klasifikacije glavobolje iz 2013. godina glavobolje su podijeljene u primarne i sekundarne. Primarne glavobolje u adolescentsko doba su migrena i tenzijska glavobolja, a od trigeminalnih autonomnih glavobolja javlja se, iako izrazito rijetko, cluster glavobolja.

Migrenska glavobolja karakterizirana je unilateralnom, pulsirajućom boli u području čela, oka i sljepoočnice, a u ranoj adolescenciji bol može biti i bilateralna. Popraćena je mučninom, povraćanjem, fotofobijom i fonofobijom. Kod tenzijske glavobolje bol je bilateralna, tipa pritiska ili stezanja obruča i ne pojačava se rutinskom tjelesnom aktivnošću. Mučnine i povraćanja obično nema, a fotofobija ili fonofobija mogu biti prisutne, ali ne obje. Cluster glavobolju karakterizira periodičko pojavljivanje jake boli obično locirane orbitalno, supraorbitalno ili temporalno, udružene s ipsilateralnim autonomnim simptomima i osjećajem nemira i agitacije.

Stručnjaci su još uvijek podijeljeni oko patogenetskih mehanizma nastanka primarnih glavobolja. Dijagnoza se bazira na anamnezi i kliničkoj slici. Cilj terapije je klasificirati tip glavobolje, objasniti roditeljima i adolescentu prirodu bolesti te poboljšati kvalitetu života. U liječenju primarnih glavobolja, osim farmakoterapije bitna je i promjena stila života. Važna je uloga psihologa, relaksirajućih treninga i biofeedbacka. Pravodobno i pravilno liječenje čini bolest podnošljivijom.

Cilj je ovog preglednog rada dati prikaz primarnih glavobolja u adolescentsko doba, naglasiti njihove kliničke manifestacije te predstaviti nove diferencijalno dijagnostičke kriterije (ICHD-3 2013) i metode liječenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** primarne glavobolje u adolescentskoj dobi, migrena, tenzijska glavobolja, cluster glavobolja, dijagnostika, liječenje

# SUMMARY

## PRIMARY HEADACHES IN ADOLESCENTS

Antonia Krvavica

Headaches are very common during the period of adolescence. They have negative impact on studying, their performance in curricular and extracurricular activities, relations with their peers and, they are also the reason of frequent lesson absence. According to The International Classification of Headache Disorders 3rd edition (beta version) published in 2013., headaches are divided in primary and secondary headaches. Primary headaches in adolescence are migraine and tension-type headache, and among the trigeminal autonomic cephalgias (TACs), cluster headache occurs, but extremely rarely.

Migraine headache is characterized by unilateral, pulsating pain in the area of the forehead, eye and temples. It is accompanied by nausea, vomiting, photophobia and phonophobia. In tension-type headache the pain is bilateral, pressure type or constricting type and it does not increase with routine physical activity. Usually, nausea and vomiting are not present, photophobia and phonophobia can be present but not both at the same time. Cluster headache is characterized by a periodic appearance of very strong pain, usually located orbitally, supraorbitally or temporally, associated with ipsilateral autonomic symptoms and feeling of restlessness and agitation.

Experts are still divided about the pathogenic mechanisms of the development of primary headaches. Diagnosis is based on anamnesis and clinical manifestation. The goal of the therapy is to classify the type of headache, explain the nature of the disease to parents and adolescent as well as improve the quality of life. In treatment of primary headaches, other than the pharmacotherapy, it is very important to change the lifestyle. Also, the role of the psychologist, relaxation trainings and biofeedback, is important. Proper treatment on time makes the disease tolerable. The goal of this review is to give an overview of primary headaches in adolescence, to outline their clinical manifestations as well as present new differential diagnostic criteria (ICHD-3 2013) and treatment methods.

**KEYWORDS:** primary headaches in adolescents, migraine, tension-type headache, cluster headache, diagnosis, treatment

# 1. UVOD

Primarne glavobolje jedan su od najčešćih neuroloških poremećaja u adolescenata, a ujedno jedan od čestih razloga radi kojeg traže medicinsku pomoć. Radi izostajanja s nastave adolescenti postižu slabiji školski uspjeh, slabije su socijalno prilagođeni, a na kakvoću njihovog života utječe i prekomjerno uzimanje lijekova (Powers i sur. 2013; Abu – Arafah i sur. 2010; Genizi i sur. 2013). Glavne primarne glavobolje koje se susreću u adolescentsko doba uključuju migrenu i tenzijski tip glavobolje (tension type headache - TTH). U populaciji adolescenata rijetko se bilježe trigeminalne autonomne cefalalgije (TACs) koje uključuju cluster glavobolju (CH), paroksizmalnu hemikraniju (PH), kratkotrajne jednostrane neuralgiformne napadaje glavobolje (SUNCT i SUNA) i hemicraniju continuu (HC) (ICHD-3 2013).

Uz primarnu glavobolju, u ovo doba često supridruženi razni neurološki i psihijatrijski poremećaji poput depresije, anksioznosti (Buse i sur. 2013), epilepsije (Kasteleijn-Nolst i Parisi 2010), poremećaja spavanja (Miller i sur. 2003), ADHD (Polanczyk i sur. 2007) i Tourettova sindroma (Debabrata i sur. 2012). Isto tako, može biti povezana s atopijskim (Latef i sur. 2009) i kardiovaskularnim bolestima, posebno cerebralnim infarktom (Olesen i sur. 1993) i otvorenim foramenom ovale (Schwerzmann i sur. 2004; Davis i sur. 2013; Spalice i sur. 2016; Sekhar i sur. 2012).

Još uvijek većina se znanja o ovim glavoboljama dobiva iz istraživanja provedenih na odraslima. Adolescenti se značajno razlikuju od odraslih s obzirom na ubrzani rast i razvoj te psihološke, tjelesne i ostale promjene koje se javljaju kroz ovo vrijeme njihovog života (Matar i sur. 2015).

Dijagnozu primarnih glavobolja otežava i nepostojanje laboratorijskih i neuroradioloških testova (Mitsikostas i sur. 2015), a preklapanje simptoma čini diferencijalnu dijagnozu ponekada vrlo teškom, osobito migrene bez aure i tenzijske glavobolje (Zebenholzer i sur. 2000).

## 2. EPIDEMIOLOGIJA PRIMARNIH GLAVOBOLJA

Glavobolja je čest simptom u djece i adolescenata s prevalencijom oko 60% (Abu –Arafah 2014). Prevalencija općenito raste s dobi tako da je učestalost glavobolje od 37 %-51% u dobi do 7 godina, dok 57% - 82% adolescenata u dobi od 15 godina imaju glavobolju (Lewis i sur. 2002). U dobi iznad 15 godina 75 % adolescenata ima glavobolju (Bille 1962).

Prevalencija primarne glavobolje varira ovisno o dobi, spolu i zemljopisnoj regiji, ali sva istraživanja pokazuju značajan porast prevalencije primarnih glavobolja s dobi. Brojna istraživanja pokazala su kako se glavobolja javlja kod oko  $\frac{3}{4}$  adolescenata i  $\frac{1}{4}$  mlađe djece (Sekhar i sur. 2012). U mlađe djece najčešća je migrena, a prema kasnijem djetinjstvu i adolescenciji više je zastupljena tenzijska glavobolja i to do 72,8 % (Lateff i sur. 2009; Lewis i sur.2002; Victor i sur. 2010). S obzirom na spol u dobi između 7 i 11 godina migrena je podjednaka kod mladića i djevojaka prevalencijom od 4 do 11% , a između 11 i 15 godine raste od 18% – 23%, s daljnjom dominacijom djevojaka (Lewis i sur. 2002). Ovaj porast povezan je s pojavom menarhe i menstrualnim ciklusima kod djevojaka (Crawford i sur. 2009; Wöberi sur. 2007). U dobi od 15 do 19 godina, istraživanje Split i Newman pokazalo je kako 28 % adolescenata ima migrenu s dominacijom kod djevojaka. Od toga, 19 % imalo je migrenu bez aure, a 9 % migrenu s aurom. Menstrualnu migrenu imala je četvrtina djevojaka (Split i Newman 1999). Epidemiološko istraživanje migrene i tenzijske glavobolje provedeno je u Hrvatskoj kod 1876 adolescenata. Prevalencija migrene je 12.8% (17% kod djevojaka i 8.1 % kod mladića). Prevalencija tenzijske glavobolje je 38.3% (40.6% kod djevojaka i 35.7 kod mladića) (Sedlić i sur. 2016). S obzirom na spol u adolescentsko doba migrena je tri puta učestalija kod djevojaka što se nastavlja i u odraslu dob (Sekhar i sur. 2012). "Prava menstrualna migrena " vezana je uz menstruaciju kod djevojaka i javlja se dva dana prije i tri dana nakon (-2 do + 3) menstrualnog ciklusa (MacGregor i Hackshaw 2004). Menstruacija je provocirajući čimbenik kod  $\frac{2}{3}$  žena s migrenom (Crawford i sur. 2009). U pojedinim epidemiološkim istraživanjima migrenski status javljao se kod 14.8 % djevojaka i 4.7 % mladića. Pozitivna obiteljska anamneza zabilježena je kod 81% adolescenata s migrenom (Split i Newman 1999). Bazilarni tip migrene javlja se u 3-19 % svih migrena u djece i adolescenata (Lewis i Paradiso 2007).



Tenzijski tip glavobolje (TTH) je najčešći oblik glavobolje u adolescenata (Schwartz i sur. 1998; Monteith i Sprenger 2010). Početak tenzijskog tipa glavobolje je prije 20. godine za većinu mladića i djevojaka (Mueller 2002). TTH je dinamičko stanje jer njena učestalost raste kroz adolescentsko doba (Heckman i Holroyd 2006). Učestalost TTH povećala se sa 79% na 87% u razdoblju od 12 godina među mladima u Danskoj (Lyngberg i sur. 2005). Dok je učestalost migrena značajno veća u žena nego muškaraca, kod glavobolja tenzijskog tipa žene su tek nešto više zastupljene nego muškarci (odnos žena i muškaraca je 5:4) (Rasmussen 1995), a prosjek godina u kojem se pojavljuje je od 25 do 30 godina (Stovner i sur. 2007). Epizodična TTH je najčešća glavobolja s prevalencijom 12-25%, a slijedi je migrena oko 8% (Laurell i sur 2004; Zwart i sur 2003; Kroner-Herwig i sur 2007). Kronična TTH javlja se u 1% djece i to većinom u adolescenata (Abu-Arafeh i Russel 1994).

Prevalencija cluster glavobolje općenito je <1 % i većinom se javlja u muškaraca. Odnos muškaraca i žena je 4,3:1. Postoji nekoliko epidemioloških studija o cluster glavoboljama koje pokazuju da su rijetke te se najčešće javljaju u mlađoj životnoj dobi od 20 do 29 godina (Manzoni i sur. 1983) i za razliku od migrena češće u muškaraca. U adolescentno doba cluster glavobolja ima 1-godišnju prevalenciju od 0,03% (Russell 2004; Fischera i sur. 2008).

### **3. PRIMARNE GLAVOBOLJE**

Glavobolje dijelimo na primarne i sekundarne prema trećem izdanju Internacionalne klasifikacije glavobolje objavljene 2013. godine (The international Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)). Skupini primarnih glavobolja pripadaju migrene, tenzijske glavobolje, trigeminalne autonomne cefalalgije (uključujući cluster glavobolju) te ostale primarne glavobolje kao što su glavobolja uzrokovana kašljem ili naporom, primarna glavobolja poput udara groma. Primarno znači kako nema jasne uzročne patologije, ozljede ili sustavne bolesti (Benoliel i Eliav 2013).

## 4. MIGRENSKA GLAVOBOLJA

Migrene se dijele prema ICHD-3 u dva glavna podtipa: migrena bez aure (MO) i migrena s aurom (MA) (Tablica 1). Kod adolescenata najčešća je migrena bez aure, a mogu se kod iste osobe javiti različiti tipovi migrena.

**Tablica 1.** ICHD-3: Klasifikacija migrena

<b>1. Migrenska glavobolja</b>
<b>1.1 Migrena bez aure</b>
<b>1.2 Migrena s aurom</b> <ul style="list-style-type: none"><li>1.2.1 Migrena s tipičnom aurom<ul style="list-style-type: none"><li>1.2.1.1 Tipična aura s glavoboljom</li><li>1.2.1.2 Tipična aura bez glavobolje</li></ul></li><li>1.2.2 Migrena s aurom moždanog debla</li><li>1.2.3 Hemiplegična migrena<ul style="list-style-type: none"><li>1.2.3.1 Familijarna hemiplegična migrena (FHM)<ul style="list-style-type: none"><li>1.2.3.1.1 Familijarna hemiplegična migrena tip 1 (FHM1)</li><li>1.2.3.1.2 Familijarna hemiplegična migrena tip 2 (FHM2)</li><li>1.2.3.1.3 Familijarna hemiplegična migrena tip 3 (FHM3)</li></ul></li><li>1.2.3.2 Sporadična hemiplegična migrena</li></ul></li><li>1.2.4 Retinalna migrena</li></ul>
<b>1.3 Kronična migrena</b>
<b>1.4 Komplikacije migrene</b> <ul style="list-style-type: none"><li>1.4.1 Migrenski status</li><li>1.4.2 Perzistentna aura bez infarkta</li><li>1.4.3 Migrenski infarkt</li><li>1.4.4 Napadaj provociran migrenskom aurom</li></ul>
<b>1.5 Vjerojatna migrena</b> <ul style="list-style-type: none"><li>1.5.1 Vjerojatna migrena bez aure</li><li>1.5.2 Vjerojatna migrena s aurom</li></ul>
<b>1.6 Epizodični sindromi koji mogu biti povezani s migrenom</b> <ul style="list-style-type: none"><li>1.6.1 Ponavljajući gastrointestinalni poremećaji<ul style="list-style-type: none"><li>1.6.1.1 Ciklički sindrom povraćanja</li><li>1.6.1.2 Abdominalna migrena</li></ul></li><li>1.6.2 Benigni paroksizmalni vertigo</li><li>1.6.3 Benigni paroksizmalni tortikolis</li></ul>

## 4.1. Migrena bez aure

Migrena bez aure (MO) karakterizirana je paroksizmalnim atakama, tipično umjerena do jaka pulsirajuća glavobolja s mučninom, povraćanjem, fotofobijom i /ili fonofobijom. Bol je obično frontotemporalno, često bilateralna u djece i rane adolescencije, a unilateralna kod kasne adolescencije i rane odrasle dobi. Glavobolje traju od 4 do 72 sata ako se ne liječe i mogu se pogoršati tijekom rutinske tjelesne aktivnosti. Migrena bez aure je često povezana s menstrualnim ciklusom. Kronična migrena se javlja kada je glavobolja prisutna više od 15 dana mjesečno u razdoblju od >3 mjeseca (ICHD-3, 2013).

**Tablica 2.** ICHD-3 beta:Dijagnostički kriteriji za migrenu bez aure

<b>Migrena bez aure</b>
A) Najmanje 5 napadaja koji ispunjavaju karakteristike od B do D.
B) Glavobolja koja traje od 4 do 72 sata (neliječena ili bezuspješno liječena).
C) Glavobolja ima barem 2 od sljedećih 4 karakteristike: <ol style="list-style-type: none"><li>1. jednostrana lokalizacija</li><li>2. pulsirajućeg karaktera</li><li>3. umjerene ili jake boli</li><li>4. pogoršanje pri rutinskim tjelesnim aktivnostima ili je razlog izbjegavanja istih (npr. hodanje ili penjanje uz stepenice).</li></ol>
D) Tijekom glavobolje prisutno je barem jedno od navedenog: <ol style="list-style-type: none"><li>1. mučnina i/ili povraćanje</li><li>2. fotofobija i fonofobija.</li></ol>
E) Ne može se objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom.

Najčešći provocirajući čimbenici migrene su umor,stres, neredoviti obroci, hipoglikemija, promjene u tjelesnoj aktivnosti, hormonske promjene, menstruacija, biometeorološki uvjeti, jako svjetlo, alkohol, pušenje, putovanje, nespavanje, neki lijekovi kao oralni kontraceptivi, terapija astme i lijekovi u liječenju ADHD, hrana, primjerice sir, pizza, čokolada, kava, monosodium glutamat u orijentalnoj prehrani, što je važno prepoznati u profilaktičkom liječenju (Millichap i Yee 2003; Kelman i Rains 2005; Kelman 2007; Wöber i sur. 2007).

## 4.2. Migrena s aurom

Aura je skup žarišnih potpuno reverzibilnih neuroloških ispada koji se razvijaju postupno, tijekom 5-20 minuta i ne traju duže od 60 minuta. Neurološki ispadi se pojavljuju obično prije migrene, ali ponekad mogu početi poslije i trajati za vrijeme glavobolje. Tipična aura s vidnim, osjetnim ili govornim simptomima može biti udružena s glavoboljom s karakteristikama migrene ili bez njih (1.2.1.1.), ili glavobolja ne mora uopće biti prisutna (1.2.1.2.) (Tablica 1). Vidna aura je najčešći tip aure. Vidni simptomi mogu biti pozitivni, kao što su scintilirajući skotomi (crno-bijeli ili obojeni) ili negativni, kao gubitak vida jedne polovine vidnog polja, ili se može raditi o kombinaciji pozitivnih i negativnih skotoma. Somatosenzorna aura, koja nije toliko učestala, sastoji se od perioralnih parestezija i/ili utrnulosti ruku ili stopala (ili oboje) (ICHD-3 2013).

**Tablica 3.** ICHD-3 beta: Dijagnostički kriteriji za migrenu s aurom

<b>Migrena s aurom</b>
A. Najmanje dva napadaja koji ispunjavaju karakteristike B i C.
B. Jedan ili više od navedenih potpuno reverzibilnih simptoma aure: 1. vidni 2. senzitivni 3. govorni ili jezični 4. motorni 5. moždanog debla 6. retinalni.
C. Najmanje 2 od navedenih 4 karakteristika: 1. barem jedna aura koja se postepeno širi tijekom 5 minuta, i/ili 2 ili više simptoma koji se javljaju jedan za drugim 2. svaki pojedinačni simptom aure traje od 5 do 60 minuta 3. najmanje jedan simptom aure je jednostran 4. aura je istovremena s glavoboljom, ili praćena s njom unutar 60 minuta.
D. Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom ICHD-3 i isključena je tranzitorna ishemijska ataka.

U migreni s aurom, ali i bez aure adolescenti često imaju razne premonitorne simptome. Najčešće su promjene izgleda lica (bljedilo i/ili sjena oko očiju), glad i iritabilnost. Ostali simptomi su umor, nemir, tjeskoba, preosjetljivost na svjetlo ili zvukove, teškoće

koncentracije, ukočenost vrata, hiperaktivnost i promjene u ponašanju (Cuvellier i sur. 2009). Iza premonitorne faze slijedi aura. Glavobolja se pojavljuje u trećoj fazi i traje 4 do 72 sata. U postdromalnoj fazi pojavljuje se osjećaj umora, iscrpljenosti, bolovi u mišićima i tada bolesnik obično zaspe. Za dijagnozu su potrebna barem dva napadaja sa simptomima aure koji se širi postupno tijekom pet minuta i/ili dva ili više simptoma koji se javljaju uzastopno i traju od 5 do 60 minuta za vrijeme čega može postojati glavobolja ili može uslijediti tek nakon toga.

Migrena s aurom moždanog debla (BM) javlja se u adolescentsko doba i to češće kod djevojaka, a kod iste osobe mogu se javiti i ostali tipovi migrena (ICHD-3 2013) (Tablica 4). Ovaj tip migrene češće se javlja u drugom i trećem desetljeću života (Sturzenegger i Meinenberg 1985). Ima ishodište u moždanom deblu i okcipitalnim režnjevima. Aura se sastoji od kombinacije vrtoglavica, dizatrije, tinitusa, dvoslika, ataksije, hipoakuzije i poremećenog stanja svijesti. Upravo poremećen stupanj svijesti ovu migrenu čini diferencijalno dijagnostički teškom (Ying i sur. 2014). Napadaji migrene s aurom moždanog debla, koja se javlja u adolescentsko doba, s godinama slabe te ih zamjenjuju drugi oblici migrene (Bickerstaff 1986).

**Tablica 4.** ICHD-3 beta: Dijagnostički kriteriji za BM

<b>Dijagnostički kriteriji za migrenu s aurom moždanog debla (BM)</b>
A. Barem 2 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B i D.
B. Aura se sastoji iz vidnih, osjetnih i/ili govornih/jezičnih simptoma, od kojih je svaki potpuno reverzibilan, bez motoričkih ili retinalnih simptoma.
C. Prisutnost barem 2 od sljedećih simptoma moždanog debla: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. dizatrija</li> <li>2. vertigo</li> <li>3. tinitus</li> <li>4. oslabljen sluh</li> <li>5. dvoslike</li> <li>6. ataksija</li> <li>7. smanjena razina svijesti.</li> </ol>
D. Zastupljenost barem 2 od sljedeće 4 karakteristike: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. barem jedna aura koja se postepeno širi kroz 5 minuta, i/ili 2 ili više simptoma koji se odvijaju u isto vrijeme</li> <li>2. svaki pojedinačni simptom aure traje od 5 do 60 minuta</li> <li>3. barem jedan unilateralni simptom aure</li> <li>4. aura je ili istovremena s glavoboljom, ili praćena istom unutar sljedećih 60 minuta.</li> </ol>

E. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3, uz isključenje tranzitorne ishemijske atake i moždanog udara.

Napomena:

1. U slučaju prisutnosti motoričkih simptoma, poremećaj smatrati hemiplegičkom migrenom.
2. Ako se za vrijeme aure pojavljuju tri simptoma, maksimalno prihvatljivo trajanje iste je od 3 do 60 minuta.
3. Afazija se uvijek smatra unilateralnim simptomom, dok to ne mora biti slučaj s dizartrijom.

Familijarna hemiplegična migrena (FHM) rijedak je oblik migrene s motoričkom aurom u obliku slabosti, hemiplegijom ili hemiparezom. Motorička slabost može zahvatiti lice, ruku ili nogu i sporo se širi. Poremećaji svijesti su rijetki, ali može doći do kome. Ako je zahvaćena dominantna hemisfera, kod većine adolescenata javlja se i afazija. Za postavljanje dijagnoze FMH potrebno je da adolescent ima barem dva napadaja praćena reverzibilnom motoričkom slabosti tijekom aure, uz reverzibilne vizualne i osjetne simptome te pozitivnu obiteljsku anamnezu. Aura se razvija postupno tijekom ili više od pet minuta, a glavobolja se pojavljuje u periodu 60 minuta od početka aure (ICHD-3 2013). Familijarna hemiplegična migrena nasljeđuje se autosomno dominantno ili se javlja sporadično. Tri prva gena identificirana su od 1996. do 2005. za ionske kanale: kalcijske kanale (CACNA1A, FHM1), natrij/kalij crpku (ATP1A2, FHM2) i natrijske kanale (SCN1A, FHM3) (Barett i sur 2008; Ducros 2013), a 2012. otkriven je i četvrti gen PRRT2 koji je vezan uz pojavu teških paroksizmalnih poremećaja epizodičnih bolesti kao što su migrena, epilepsija, paroksizmalne dikinezije (Gardiner i sur. 2012; Erro i sur. 2017). Familijarna hemiplegična migrena tipa 1 uzrokovana je mutacijom gena za kalcijske kanale CACNA1A na kromosomu 19q13 i povezana je s epizodičnom ataksijom tipa 2 (EA2), spinocerebelarnom ataksijom tipa 6 (SCA6) i benignim paroksizmalnim tortikolisom u djetinjstvu (Giffin i sur 2002, Ducros 2013). Upravo su De Fusco i suradnici ukazali kako je gen ATP1A2, za alfa2 podjedinicu (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> crpke) povezan s familijarnom hemiplegičnom migrenom tipa 2 (FHM2) na kromosomu 1q23 (De Fusco i sur 2003). Ovaj tip je najčešće povezan s epilepsijom (oko 20% obitelji) i to s parcijalnim napadajima, benignim obiteljskim infantilnim konvulzijama i konvulzijama u vrućici (Deprez i sur. 2008; Vanmolkot i sur. 2003; de Vries i sur. 2009). U nekim slučajevima, konvulzije se javljaju tijekom napadaja migrene i predstavljaju pravu migralepsiju (Lebas i sur. 2009).

Treći FHM gen za natrijeve kanale SCN1A povezan je s generaliziranom epilepsijom s febrilnim konvulzijama plus i teškom mioklonom epilepsijom dojenčadi, a do danas je opisano samo tri mutacije koje su povezane s FHM (Dichgans i sur. 2005). S druge strane, de Vries i suradnici istraživali su 27 gena-kandidata za migrenu kod više od 5175 pacijenata s migrenom i 13972 kontrolnih osoba te je nađeno kako nijedan od gena-kandidata nema statističku značajnost za nastanak migrene (de Vries i sur. 2016). Kod familijarne hemiplegične migrene ne smiju se primjenjivati triptani i dihidroergotamin (DHE) radi potencijalnog vazokonstriktorskog učinka i moždanog udara. Obrada je slična obradi moždanog udara kod adolescenata i uključuje magnetsku rezonancu mozga s magnetskom angiografijom (MRI, MRA), ultrazvuk srca, a od laboratorijskih pretraga treba napraviti eritrocite s trombocitima, antikardiolipinska antitijela, LE, antitrombin III, protein S i C, mutacije faktora V (Lee i sur. 2016).

Retinalnu migrenu (RM) karakterizira koncentrično suženje vidnog polja, s djelomičnim ili potpunim reverzibilnim gubitkom vida (ICHD-3 2013). Kod ove migrene dolazi i do ireverzibilnog gubitka vida u svim dobnim skupinama koji se pokušava obrazložiti migrenski infarkta (Grosberg i sur. 2005). Za postavljanje dijagnoze retinalne migrene potrebna su barem dva napadaja glavobolje mjesečno praćena reverzibilnim gubitkom vida od 60 minuta, normalan oftalmološki nalaz uz isključenje embolije mrežnične arterije (Tablica 5).

**Tablica 5.** ICHD-3 beta: Dijagnostički kriteriji retinalne migrene

<b>Dijagnostički kriteriji za retinalnu migrenu</b>
A. Barem 2 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B i C.
B. Aura se sastoji od potpuno reverzibilnih monokularnih pozitivnih i/ili negativnih vidnih fenomena (scintilacije, skotomi i sljepoća) potvrđenih tijekom napadaja na jedan od sljedećih načina: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. klinički oftalmološki pregled</li> <li>2. bolesnikov crtež subjektivnog doživljaja vidnog defekta (napravljen nakon jasnih uputa).</li> </ol>
C. Prisutnost barem 2 od sljedeće 4 karakteristike: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. aura se postepeno širi kroz 5 minuta</li> </ol>

2. aura traje od 5 do 60 minuta 3. aura je ili istovremena s glavoboljom, ili praćena istom unutar sljedećih 60 minuta.
D. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3, a drugi uzroci poremećaja su isključeni.

Komplikacije migrene su migrenski status, perzistentna aura bez infarkta, migrenski infarkt. Migrenski infarkt je poremećaj kod kojeg je jedan ili više simptoma povezan s ishemičnom moždanom lezijom s odgovarajućim mjestom potvrđenim neuroradiološkom obradom. Migrenska glavobolja kod adolescenata može izravno prouzročiti ishemijsko zbivanje, na primjer migrenozni infarkt, inducirajući vazokonstrikciju cerebralne mikrocirkulacije, spazam velikih intracerebralnih žila i vaskularnog endotela povezanog s hiperkoagulabilnosti. U klasifikaciji moždanog udara povezanog s migrenom, koja obuhvaća cijeli spektar mogućeg odnosa između migrene i moždanog udara, uključuju se tri glavna entiteta: koegzistirajući moždani udar i migrenu, moždani udar s kliničkim značajkama migrene i migrenom izazvan moždani udar (Spalice i sur. 2016). Koncept migrenom-induciranog infarkta je dobro zastupljen s migrenskom infarkcijom opisanom u revidiranoj klasifikaciji Međunarodnog društva za glavobolje (ICHD – 3 2013), predstavljajući najjaču povezanost infarkta i migrene. Veoma zanimljivo, ali još uvijek otvoreno pitanje o infarktu i migreni je povezanost s otvorenim foramenom ovalom (PFO) koji može imati patogenetsku ulogu u oba poremećaja (Spalice i sur. 2016). Koncept migrene u adolescentsko doba i infarkta istraživan je na MELAS sindromu (mitohondrijska encefalomiopatija, laktatna acidoza i epizode poput moždanog udara). Ovaj rijedak poremećaj zahvaća više mlađe (Abu –Aref 2014; Tsujikawa i sur. 2014). S druge strane, migrena i moždani udar mogu biti posljedica neželjenog učinka specifičnih lijekova kao što su triptani ili ergot alkaloidi (Lewis i sur 2004). Ciljevi sljedećih istraživanja su kako prepoznati osobe s migrenom koje imaju najveći rizik za migrenski infarkt (Pezzini i sur. 2009).



### 4.3. Patofiziologija

Razvijala se kroz prošlo stoljeće kroz vaskularnu teoriju (1938), prepoznavanje intrakranijalnih boli-senzitivnih struktura (1941), kortikalnu šireću depresiju Laeo (1944), neurotransmitere (1959), šireću oligemiju u migreni s aurom (1981), neurogenu upalnu teoriju (1987), otkriće sumatriptana (1988), CGRP (1990), moždano deblo "generator migrene " (1995), migrenu kao kanalopatiju i genetičku perspektivu (1996) i centralnu senzitaciju i alodiniju (1996) (Tfelt –Hansen i Koehler 2011).

Patofiziologija migrenskih glavobolja nije razjašnjena te se i dalje provode brojna istraživanja. Genetski čimbenici imaju ulogu u nastanku migrene, a autosomno dominantan način nasljeđivanja dokazan je jedino u familijarnoj hemiplegičnoj migreni (FHM) (Barrett i sur. 2008). Danas se migrenska glavobolja istražuje kao mitohondrijska bolest, odnosno poremećaja stvaranja energije zbog disfunkcije mitohondrijskih enzima. Najčešći poznati sindromi uzrokovani mutacijama mitohondrijske DNK su MELAS sindrom (mitohondrijska encefalomiopatija, laktacidoza, epizode poput moždanog udara), Kearns-Sayre sindrom (oftalmoplegija, retinopatija, srčani blok) i Leberova nasljedna optička atrofija (Gasparini 2013). Posljedica toga je i terapija magnezijem, koenzimom Q i riboflavinom koji je kofaktor enzima uključenih u respiracijske lance (Gasparini 2013; Marcley 2012).

Nova istraživanja nastanka migrene sa sobom donose nove pokušaje liječenja. Lokacija CGRP u trigeminalnom gangliju dovela je do otkrića monoklonskog antitijela protiv CGRP i njegovog receptora (Diener 2014; Bigal i sur 2015; Edvinson 2015; Russo 2015). S druge strane, mogućnost novog liječenja migrene blokadom ekstravazacije proteina plazme (PPE) nije dao ohrabrujuće rezultate. Naime, tijekom električne pobude trigeminalnog ganglija u životinja dolazi do upalnog odgovora dure mater (sterilne upale) i PPE. Plazma ekstravazacija može biti blokirana ergot alkaloidima, indometacinom, acetilsalicilnom kiselinom i serotoninom – 5HT 1B/1D agonistom sumatriptanom (Peroutka 2005; Goadsby 2012).

Još uvijek se istražuju i putovi boli u migreni. U nastanku migrenske glavobolje važnu ulogu ima centralna senzitacija, ali i dalje ostaje dvojba radi li se o klasičnoj senzitaciji ili disinhibicijskoj senzitaciji modulacijskih descedentnih puteva. Naime, neuroni iz trigeminalnocervikalnog kompleksa prenose informacije boli do talamusa, u njegovu

ventralnu posteromedijalnu jezgru (VPNM). Ova jezgra povezana je s višim kortikalnim centrima gdje se interpretira bolni podražaj. Trigeminalna vlakna idu i do složene mreže endogenog puta za modulaciju bol koju čine *nuclei raphe*, retikularna formacija i periakveduktalna siva tvar (PAG). Iz spomenutog slijedi kako bilo koja promjena na trigeminalno nociceptivnom putu može izazvati glavobolju. Isto tako, blokiranje bilo koje gore spomenute razine koristi se u otkrivanju novih lijekova protiv migrenske glavobolje, a ujedno i objašnjenju djelovanja starijih. Lijek dihidroergotamin (DHE) blokira ne samo trigeminocervikalni kompleks nego i centralnu senzitaciju, veže se u dorzalni *nuclei raphe* i periakveduktalnu sivu tvar (Hoskin i sur 1996; Goadsby 2011). Jezgre moždanog debla i periakveduktalna siva tvar koje sudjeluju u silaznim i uzlaznim putevima boli imaju važnu ulogu u nastanku migrenskih glavobolja. Djelovanje neurotransmitora na proces širenja boli može biti ekscitacijsko i inhibicijsko. Vjerojatno najznačajniji utjecaji inhibicije počinju u moždanom deblu, odnosno u PAG i dijelovima rostralne ventromedijalne jezgre (RVM) – velike jezgre rafe i paragigantocelularne jezgre. Studije pozitronske emisijske tomografije (PET – MRI) ukazale su na promjene regionalnog moždanog krvnog protoka za vrijeme napadaja migrene. Povećan krvni protok zapažen je u dijelovima moždane kore i moždanog debla. Pretpostavlja se da je primarna disfunkcija lokalizirana u jezgrama moždanog debla, koji inače imaju antinociceptivnu ulogu. Smatra se da su PAG i gornji dio moždanog debla važni generatori MG. Bolesnici koji su liječeni radi dorzalgije, implantiranjem elektorda u PAG dobili su napadaje slične migrenskim (Evans i sur. 2005).

Kortikalna šireća depresija (CSD) je val depolarizacije u sivoj tvari koji se brzinom od 3 do 5 mm/min širi mozgom (Leao 1944; Lauritzen i sur. 2010). Ovaj prolazni val depolarizacije neurona i stanica glije karakteriziran je promjenom staničnog potencijala od 20 – 35 mV. Sličnost u brzini širenja CSD-a s brzinom vizualnih skotoma za vrijeme migrenske aure dovela je do pretpostavke kako CSD može biti mehanizam nastanka migrenske aure (Richter i sur. 2008).

Glavni ekscitacijski neurotransmitor u prijenosu boli je glutamat. Svoje djelovanje ostvaruje preko ionotropnih N-metil-D-aspartat receptora (NMDA). Djelovanjem glutamata na presinaptičke NMDA receptore dodatno se povećava lučenje neurotransmitora u sinaptičke pukotine. Upravo su NMDA receptori potencijalno mjesto djelovanja novih lijekova protiv migrenskih glavobolja (Andreou i sur. 2009).

## 4.4. Terapija

Liječenje migrene u adolescentsko doba sastoji se od edukacije bolesnika i obitelji, farmakološkog liječenja i nefarmakološkog pristupa. Razlikujemo terapiju u akutnom napadaju (simptomatsku) i profilaktičku (Sheena i Mitchel 2016).

Kroz opće mjere edukacije adolescenta treba podučiti:

1. kako će prepoznati javljanje glavobolje
2. uzeti lijek što ranije, unutar 30 minuta od pojave glavobolje
3. koristiti odgovarajuću terapijsku dozu, lijek sa što manje štetnih učinaka (individualan pristup)
4. imati lijek kod sebe i na mjestu gdje češće dobije migrenu (škola)
5. izbjegavati prekomjerno uzimanje lijekova, odnosno više od 3-4 doza lijeka tjedno
6. izbjegavati uporabu lijekova kao što su ergotamini, triptani, kombinirani analgetici koji sadrže kofein i kodein (Brenner i Lewis 2008 )
7. pisanju dnevnika glavobolja kojim se mogu otkriti provocirajući čimbenici, učestalost, težina napadaja i način liječenja (Freitag i sur. 2016).

### Liječenje akutnog napadaja

Liječenje akutnog napadaja može biti nespecifično ili specifično (Silberstein i Rosenberg 2000). Cilj akutne terapije je adolescenta vratiti u normalne aktivnosti. Nespecifični lijekovi izbora za blagu ili umjerenu glavobolju koja nije praćena mučninom, ni povraćanjem su nesteroidni protuupalni lijekovi (nonsteroidal anti-inflammatory drugs- NSAIDs: ibuprofen 10 mg /kg i može se ponavljati svakih 4 do 6 h tijekom dana. Analgetik paracetamol može se primijeniti u dozi od 15 mg /kg dnevno u ranoj adolescenciji. Preporučuje se kod onih gdje se NSAIDs ne smiju primjenjivati, bilo radi reakcija preosjetljivosti na NSAIDs, gastrointestinalnog krvarenja ili oštećenja bubrega (Kabbouche i Gilman 2008; Younker i Mangum 2015). Temeljem dokaza iz sustavne randomizirane studije kontroliranih pokusa dokazana je bolja djelotvornost ibuprofena nad paracetamolom, ali bez razlike u nuspojavama (Hamalainen i sur. 1997). Treći odobreni nespecifični analgetik za liječenje migrenske glavobolje je acetilsalicilna kiselina koja se u mlađih od 16 godina ne smije uzimati radi

potencijalnog rizika od razvoja Reyeovog sindroma. Kada NSAIDs i paracetamol nisu učinkoviti ili kod jačih boli, potrebno je primijeniti specifičan lijek protiv migrene kao što su triptani (agonisti 5HT-1B/D receptora) (Tfelt – Hansen i sur. 2000; Evers 2013). Ovi lijekovi su djelotvorni za liječenje migrenskih glavobolja. Provedena su brojna kontrolirana randomizirana istraživanja kako bi se ovi lijekovi mogli primijeniti sa sigurnosti u adolescentsko doba. Najviše je istraživani sumatriptan u obliku tableta i nazalnog spreja (Winer i sur. 2000, Fujita i sur. 2014). Preporučuje se njegova primjena u obliku nazalnog spreja i to 5 mg po dozi i može se ponavljati svakih 4 do 6 h do ukupne dnevne doze od 20 mg. Temeljem kontroliranih istraživanja sumatriptan nazalni sprej je učinkovitiji od placeba u liječenju akutnog napadaja migrene kod adolescenata (Damen i sur.2005). Može se primijeniti u akutnom liječenju adolescenata od 12 do 17 godina, a doza mu ovisi o dobi. U dobi od 12 do 14 godina bolji je primijeniti niže doze, a 20 mg učinkovitije je u dobi od 15 do 17 godina. Terapija značajno smanjuje fotofobiju i fonofobiju (Winner 2000).Djelotvornost rizatriptana kod adolescenata u dobi od 12 do 17 godina nije se pokazala značajnom u odnosu na placebo (Winner i sur. 2002). Jedanaest godina poslije ponovljeno je slično ispitivanje opet s rezultatima sličnog placebo učinka (Sun i sur. 2013). U Hrvatskoj je odobrena upotreba triptana od osamnaeste godine.

Za adolescente koji nemaju povoljan odgovor na monoterapiju može se dati kombinacija oralnog sumatriptana i ibuprofena ili oralnog sumatriptana i naproxena (Derosier i sur. 2012;Mc Donald i sur.2011). Kada je migrena popraćena mučninom i povraćanjem može se dati sumatriptan nazalni sprej ili subkutano ili zolmitriptan nazalni sprej i antiemetik(Rothner i sur. 2006; Lewis i sur. 2007). Od sedam triptana u adolescentsko doba mogu se još upotrebljavati rizatriptan (Viser i sur. 2004) i almotriptan (Linder i sur. 2008). Pretraživanjem baze podataka koja je obuhvaćala skoro 10 000 djece i adolescenata zabilježena je podjednaka učinkovitost i ibuprofena i triptana u akutnom liječenju migrene, ali su štetni učinci triptana bili daleko veći (Richer i sur. 2016).

Nefarmakološki postupci su promjene životnih navika, kao što su izbjegavanje provocirajućih čimbenika, redoviti raspored spavanja, redovita tjelovježba kako bi se smanjila razina stresa.

## Profilaktičko liječenje

Ovo liječenje temelji se prema učestalosti i težini napadaja te zahtijeva individualni pristup (Sheena i Mitchel 2016). Na profilaktičko liječenje treba se odlučiti kada migrena postane učestalija i to dva ili više napadaja tjedno, kod izrazito jakih napadaja i dugotrajnog izostanka iz škole. Drugi čimbenici koji su uključeni u odluku o primjeni terapije su kontraindikacije, štetni učinci, neučinkovitost, kao i sklonost adolescenta, odnosno roditelja za profilaktičku terapiju. U obzir treba uzeti komorbiditet, potencijalne interakcije s drugim lijekovima ako ih uzima te prednosti i štetne učinke svakog lijeka (Pothmann i Danesch 2005; Lipton i sur. 2007). Terapija zahtijeva individualan pristup te nema posebnih smjernica. Prilikom početka terapije preporuča se početi s malim dozama i polako povećavati kako bi se postigla vjerojatna terapijska doza unutar mjesec dana. U profilaksi se upotrebljavaju različiti lijekovi: beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala, antiepileptici i antidepresivi (Sheena i Mitchel 2016). Ne postoje smjernice koliko dugo treba liječiti, preporuke su od 5 mjeseci remisije do godinu dana remisije. Mehanizam kojim beta blokatori smanjuju učestalost migrene je nepoznat, pretpostavlja se kako mogu djelovati na receptore serotonina u mozgu. Njihova učinkovitost je slučajno otkrivena kada su pacijenti koji su primali beta blokatore imali manje migrenskih glavobolja. Tijekom upotrebe propranolola treba nadzirati frekvenciju srca i krvni tlak. Ovaj lijek može inducirati astmu te imati i depresivne učinke (Kabbouche i Gilman 2008). Topiramatom se smatra lijekom prve linije u prevenciji migrene djece starije od šest godina. Štetni učinci su gubitak težine, parestezije, kognitivna disfunkcije te se ne preporučuje se u adolescenata s anoreksijom. Topiramatom inhibira karboanhidrazu i može dovesti do metaboličke acidoze, kamenaca te izazvati nastanak glaukoma (Sheena i Mitchel 2016; Ruiz 2009).

Ne postoje smjernice u profilaksi migrene. U istraživanju koje su proveli Lewis i sur. 2004. godine od 250 djece i adolescenata od 3,2 do 18 godina polovica je zahtijevala profilaktičko liječenje. Amitriptilinom kao lijekom prvog izbora, liječeno je njih više od 58 %, potom ciproheptadinom, propranololom, valproičnom kiselinom, naproksenom, nimodipinom i topiramatom. Amitriptilin (više upotrebljavan kod odraslih) i ciproheptadin (više upotrebljavan kod mlađih) smanjili su učestalost glavobolje od 62 % na 55 %. (Lewis i sur. 2004).

Otkriće monoklalnog antitijela protiv CGRP otvara mogućnost novom načinu liječenja migrenske glavobolje. Ovo antitijelo djeluje protiv CGRP i njenog receptora. Koncept terapije se zasnivana lokalizaciji CGRP u trigeminalnom gangliju i povezanosti s patofiziologijom migrene. U randomiziranom istraživanju primjena ovog antitijela daje obećavajuće rezultate. Smatra se kako jedna injekcija može spriječiti ili značajno reducirati napadaje migrene za tri mjeseca (Bigal i sur.2013; Diener 2014; Dodick i sur. 2014).

Uvidom u dnevnik glavobolje treba izbjegavati hranu koja izaziva glavobolju, kao sir, čokolada, citratno voće, aspartam, sladoled, kofein, alkoholna pića, posebno vino i pivo. Piće je kod adolescenata veliki potencijalni uzrok glavobolje. U patogenezu su uključeni tiramin, feniletilamin, histamin, nitriti i sulfati.

## 5. TENZIJSKA GLAVOBOLJA

Prema ICHD-3 beta klasifikaciji iz 2013. godine tenzijska glavobolja je obostrana, nepulsirajuća, po karakteru blage do umjerene boli, koje traju od 30 minuta do sedam dana. (Tablica 6) Kvaliteta boli je tipa pritiska ili stezanja obruča i ne pojačava se u tjelesnom naporu (Zwart i sur. 2003). Ovo je suprotnost prema migreni gdje se bol pogoršava s tjelesnim aktivnostima i to je jedan od najboljih kriterija razlikovanja migrene i TTH. Uz to mučnine i povraćanja obično nema, a fotofobija ili fonofobija mogu biti prisutne, ali ne obje.

**Tablica 6.** ICHD-3 beta: Dijagnostički kriteriji za epizodni tip tenzijske glavobolje

A) Barem 10 napadaja glavobolje, manje od 15 dana mjesečno koji se pojavljuju > 3 mjeseca i ispunjavaju kriterije od B do D.
B) Napadaj glavobolje traje 30 minuta do 7 dana
C) Postojanje više od 2 kriterija: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. obostrana lokalizacija</li> <li>2. karakter: osjećaj pritiska ili stezanja</li> <li>3. blagi ili umjereni intenzitet</li> <li>4. bez pogoršanja tijekom napora</li> </ol>
D) Nepostojanje: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. mučnine i povraćanja</li> </ol>

2. fotofobije i fonofobije
E) Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3.

Klasifikacija razlikuje podtipove TTH: rijetku epizodičnu, čestu epizodičnu, kroničnu i vjerojatnu (Tablica 7). U usporedbi s istraživanjima ostalih vrsta glavobolja, istraživanja TTH su ograničena, a postignut je napredak u liječenju TTH (Lyngberg i sur. 2005).

**Tablica 7.** ICHD-3 beta: Klasifikacija tenzijskih glavobolja

Rijetka epizodična tenzijska glavobolja (ETTH)
- koja je povezana s perikranijskom osjetljivošću
- koja nije povezana s perikranijskom osjetljivošću
Česta epizodična tenzijska glavobolja
- koja je povezana s perikranijskom osjetljivošću
- koja nije povezana s perikranijskom osjetljivošću
Kronična tenzijska glavobolja (CTTH)
- koja je povezana s perikranijskom osjetljivošću
- koja nije povezana s perikranijskom osjetljivošću
Vjerojatna tenzijska glavobolja
- vjerojatna rijetka ETTH
- vjerojatna česta ETTH
- vjerojatna CTTH

## 5.1. Patofiziologija

Patogeneza tenzijskog tipa glavobolje (engl. tension-type headache TTH) ostala je nerazjašnjena bez obzira na klinička i neurofiziološka istraživanja. Ova istraživanja u adolescentsko doba su ograničena, a mehanizmi više proučavani kod odraslih. Još uvijek se istražuje porijeklo same boli, je li ona iz miofascijalnog tkiva ili nastaje centralnim mehanizmima u mozgu (Genizi i sur. 2016). Naime, novija istraživanja potvrđuju kako bolesnici s TTH imaju poremećenu senzibilizaciju na stres ili emocije koja aktivira nociceptivne putove u središnjem živčanom sustavu. Središnji i periferni mehanizmi imaju ulogu u patofiziologiji ovih glavobolja. Sve senzorne informacije iz lica i kranija konvergiraju u trigeminalni nukleus, uključujući vlakna oko krvnih žila i kranijalnih mišića (Genizi i sur. 2016).

U novije vrijeme veću ulogu u patogenezi ima i genetika. Sve je više dokaza o genetskim čimbenicima uključenim u patogenezu tenzijske glavobolje (Van Den Maagdenberg i sur. 2010). Potvrđeno je kako prvi rođaci pacijenata s kroničnim tenzijskim glavoboljom imaju tri puta veći rizik za nastanak ove glavobolje te postoje mišljenja o njenoj multifaktornosti. Za sada je genetski utjecaj više uočen kod čestih epizodnih tenzijskih glavobolja nego rijetkih ETTH (Russell 2007).

Istraživanja su pokazala kako pojedini adolescenti s TTH pokazuju veću razinu doživljenog stresa i imaju poteškoća u rješavanju problema. Nadalje, jasna je povezanost između tenzijske glavobolje, anksioznosti i depresije te potisnute ljutnje koja povećava razinu intenziteta glavobolje kroz somatizaciju tijekom adolescencije i rane odrasle dobi (Baskin i sur. 2006; Katsaravu i sur. 2009).

## **5.2. Terapija**

Liječenje tenzijske glavobolje i migrene u adolescentno doba obično se preklapa. Može se podijeliti u farmakološku (akutna ili profilaktička) i nefarmakološku terapiju (Jensen i Torelli 2010; Bendtsen i Jensen 2011). Većina adolescenata s tenzijskom glavoboljom ne zahtijeva medicinski nadzor te se nikada i ne javi liječniku. Samo kada epizodni tip tenzijske glavobolje postane učestaliji ili glavobolja prelazi u kroničnu tenzijsku glavobolju potrebno je liječenje.

Oslonac u farmakoterapiji jednostavni su analgetici (paracetamol), aspirin i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) (Jensen i Torelli 2010). Kod mlađih od šesnaest godina zabranjena je upotreba aspirina radi mogućnosti razvoja Reyeovog sindroma. Iako su se jednostavni analgetici i NSAID pokazali učinkoviti u liječenju akutne tenzijske glavobolje, njihova učinkovitost pada s povećanjem učestalosti i kronicitetom tenzijske glavobolje (Bendsten i Jensen 2011). Prevencija ponavljajućih napadaja u adolescentsko doba provodi se izbjegavanjem provocirajućih čimbenika (stresa, velike količine gradiva i velikih očekivanja). Kod adolescenata s čestim epizodnim tipom tenzijske glavobolje i onih s kroničnom tenzijskom glavoboljom za dugoročno profilaktičko liječenje koristi se triciklički antidepresiv amitriptilin kao lijek prvog izbora, a treba ga postepeno uvoditi i prilagođeno dozirati (Antilla 2006). Ako glavobolja i dalje traje može se dati topiramat s osobitom pozornosti na adolescente s anoreksijom. Lijekove na bazi kodeina, kofeina ili ergotamina treba izbjegavati



kao i njihove kombinacije zbog razvoja glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova (MOH) (Antilla 2006; Jensen i Torelli 2010; Bendsten i Jensen 2011).

Nefarmakološko liječenje zahtijeva multidisciplinarni pristup i primjenjuje se više kod adolescenata koji imaju češće glavobolje i češće izostaju s nastave. Kod adolescenata koji imaju pojačanu anksioznost i povišeni mišićni tonus, koji je bitan u nastajanju simptoma, preporučuju se relaksacijske tehnike. Ove tehnike su jeftine, primjenjive i adolescenti ih lako prihvataju. Redovita tjelesna aktivnost može smanjiti stres i koristi se kod adolescenata s tenzijskim tipom glavobolje (Eccleston i sur. 2014).

## **6. CLUSTER GLAVOBOLJA**

Cluster glavobolja je primarna glavobolja iz skupine trigeminalnih autonomnih cefalalgija (trigeminal autonomic cephalalgias, TACs) koja se javlja vrlo rijetko u adolescenciji. TACs su klasificirane na temelju zajedničkog patofiziološkog mehanizma koji uključuje trigeminovaskularni sustav, trigeminoparasympatički refleks i moždane centre koji nadziru cirkadijane ritmove. Ova skupina glavobolja ima i sličnu kliničku sliku trigeminalne boli i aktivacije autonomnog sustava (Benoliel 2012).

Cluster glavobolju karakterizira periodičko pojavljivanje jednostrane boli locirane periorbitalno ili temporalno, uz pridružene ipsilateralne autonomne simptome i/ili psihomotornu agitaciju i nemir. Bol traje 15-180 minuta, a obično se javlja u noćnim satima, po usnivanju. Glavobolje se pojavljuju svakodnevno tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci, u razdoblju remisije prestaju i opet se u slično vrijeme godine počinju ponavljati. S obzirom na periodična ponavljanja, razdoblja boli i remisije dijele se na epizodičku i kroničnu cluster glavobolju. Epizodička cluster glavobolja (80 – 85 % bolesnika) pojavljuje se svakodnevno u razdoblju trajanja od 7 dana do 1 godine, ako se glavobolja ne liječi, a razdoblje bez boli traje najmanje jedan mjesec (Tablica 8). Kronična cluster glavobolja pojavljuje se svakodnevno tijekom godinu dana, bez razdoblja remisije ili s razdobljem remisije koje traje kraće od 1 mjesec (ICHD-3 2013). Od 15 % bolesnika s kroničnom cluster glavoboljom kod 2/3 počinje de novo, a kod preostale trećine razvija se iz epizodičke cluster glavobolje (Manzoni i sur. 1991)

Glavobolja se pojavljuje u isto vrijeme tijekom dana i noći, a češća je noću kod 51-73% bolesnika kada bol probudi bolesnike, prvi put oko 90 minuta nakon usnivanja (Manzoni i sur. 1983; Bahra i sur. 2002). Interiktalna bol može biti prisutna između ataka ili clustera (van Vliet i sur. 2003).

**Tablica 8.** ICHD-3 beta: Dijagnostički kriteriji cluster glavobolje

A) Pojava barem 5 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B,C i D.
B) Izrazito intenzivna jednostrana orbitalna, supraorbitalna i/ili temporalna bolnost koja traje između 15 i 180 minuta (neliječena)
<p>C) Jedno od navedenih pod 1 i 2 ili oboje</p> <p>1) Glavobolja je udružena s barem jednim od navedenih simptoma prisutnih na strani glavobolje</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) konjuktivalna injekcija i/ili lakrimacija</li> <li>b) nazalna kongestija i/ili rinoreja</li> <li>c) edem vjeđe</li> <li>d) znojenje na čelu i licu</li> <li>e) crvenilo čela i lica</li> <li>f) osjećaj punoće u uhu</li> <li>g) mioza i/ili ptoza (Hornerov sindrom)</li> </ul> <p>2) Osjećaj nemira i agitacije</p>
D) Učestalost napadaja se kreće od 1 do 8 na dan
<p>E) Barem jedan uvjet je zadovoljen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. anamneza, fizički i neurološki pregled ne ukazuju na kroničnu posttraumatsku glavobolju, glavobolju induciranu lijekovima ili nekim drugim vanjskim faktorom, te na kranijalnu neuralgiju;</li> <li>2. ako anamneza i pregled ukazuju na gornje navedene poremećaje, isključuju se pomoću pretraga;</li> <li>3. ako takvi poremećaji postoje nisu u vremenskoj svezi s cluster glavoboljom</li> </ul>

Boli su pridruženi ipsilateralni parasimpatički autonomni simptomi, kao što su suzenje, konjuktivalna injekcija te znakovi hipofunkcije simpatičkog sustava ptoza i mioza (Goadsby 2012; ICHD-3 2013). Autonomni simptomi su manje izraženi kod adolescenata, osjećaju manji nemir i trajanje napadaja je kraće. S godinama se postupno opet povećava učestalost i trajanje boli (Lambru i Matharu 2013). Intenzitet autonomnih simptoma može biti povezan s

intenzitetom boli. Kod bolesnika koji imaju blažu bol, mogu se pojaviti i blagi autonomni simptomi, ili se bol javlja i bez autonomnih simptoma (Drummond 1990).

Napadaje glavobolje može izazvati alkohol, čak i u malim količinama te ga bolesnici moraju izbjegavati (Schurks i Diener 2008). Također napadaje glavobolje mogu izazvati nikotin, korištenje lijekova s vazodilatacijskim djelovanjem, osobito nitroglicerina te prekomjerno izlaganje vrućini (Mack i Goadsby 2016).

## **6.1. Patofiziologija**

Patogeneza još nije u potpunosti razjašnjena. Potrebno je razjasniti tri glavna obilježja ove glavobolje: trigeminalnu bol, ritmičnost te autonomne znakove. Razmatrale su se ponavljajuće upale kavernoznog sinusa pri čemu bi dilatacija tog venskog prostora oštetila simpatička vlakna (Goadsby 2002). Novija istraživanja pozitronskom emisijskom tomografijom ukazuju na pojačanu aktivnost sive tvari posteriornog hipotalamusa (ICHD-3 2013). Ova abnormalna aktivnost hipotalamusa preko trigemino-hipotalamičkih puteva aktivira trigemino-autonomne reflekse (trigeminal autonomic reflex – TAR) i to dovodi do poremećaja u autonomnom živčanom sustavu (Goadsby 2002). Naime, periodicitet ataka i aktivacija hipotalamusa pokazuju kako je bitna uloga hipotalamusa u nastanku ovih glavobolja te se istražuje sve više novim anatomskim i funkcionalnim pretragama (PET) (Goadsby 2002). Tijekom glavobolje zabilježene su i povišene razine CGRP i vazoaktivnog intestinalnog polipetida u jugularnoj veni (Goadsby i Edvinsson 1996; Edvinsson i Goadsby 1998). Nadalje, najnovija istraživanja ukazuju na moguće imunološke mehanizme u nastanku ove glavobolje. Povišena je razina interleukina-2 (IL-2) tijekom CH, što može objasniti povoljan odgovor na terapiju kortikosteroidima (Steinberg i sur. 2011).

Uloga genetike još nije razjašnjena. Uočena je genetska heterogenost. Češće se javlja među rođacima nego u općoj populaciji. Nasljeđivanje cluster glavobolje teško je pratiti i radi malog broja obitelji i djece (Russel 2004; Leone i sur. 2001). Opisano je autosomno dominantno nasljeđivanje gena s nepotpunom penetracijom, ali isto tako i autosomno recesivno i multifaktorsko nasljeđivanje (Leone i Bussone 2009; Sjostrand 2009).

## 6.2. Terapija

Liječenje cluster glavobolje može se podijeliti na akutno liječenje samog napadaja i profilaktičko liječenje. Profilaktičko liječenje se zasniva na izbjegavanju provocirajućih čimbenika te profilaktičku svakodnevnu primjenu lijekova.

Liječenje akutnog napadaja zasniva se na davanju inhalacije 100 % kisika. Davanje kisika prekida napadaj boli ili pak smanjuje njihov intenzitet u otprilike 70 % bolesnika (May 2005; Grosberg 2009; Alvarez 2013). Nadalje, daju se triptani u obliku spreja za nos, sumatriptan sprej za nos (20 mg) ili zolmitriptan sprej za nos (5 mg and 10 mg) i oba su učinkovitija od placebo (Cittadini i sur. 2006; Rapoport i sur. 2007). U državama gdje je odobrena upotreba subkutanog sumatriptana može se dati i ovaj lijek i to 6 mg za starije adolescente, a za razliku od migrene može se dati 2x dnevno (Ekbum i sur. 1992; Gobel i sur. 1998). Primjenjuje se i lidokain otopina u obliku kapi (10 % otopine) ili sprej i to duboko u nosnicu na strani bola. Učinkovitost je dvojben, jer u provedenim istraživanjima samo nekoliko pacijenata nije više osjećalo bol (Robbins 1995; Costa i sur. 2000). Istraživan je i dihidroergotamin (DHE) sprej, ali nije bilo učinka (Andersson i Jespersen 1986). Nadalje, istraživanjem je potvrđen i koristan učinak oralnih ili parenteralnih kortikosteroida u terapiji CH (Couch i sur. 1978). Oprez je potreban radi njihovih potencijalnih neželjenih djelovanja. Subokcipitalno primjena kortikosteroida betametazona dala je dobre rezultate u odrasloj dobi (Francis i sur. 2010). (Tablica 9)

Tablica 9. Terapija akutnog napadaja cluster glavobolja (Mack i Goadsby 2016)	
Doze	Štetni učinci
<b>Adolescenti</b> iznad 11 godina i 50 kg uzeti 20 mg sumatriptan spreja za nos. Djeci 6-10 g početi s 5 mg sumatriptana u obliku spreja za nos	Parestezije, stezanje u prsima, pogoršanje glavobolje
Visoki protok kisika (max. do 15 L/min )	Glavobolja se može vratiti ako se kisik prekine. Razmisliti o istovremenoj upotrebi triptana

Cilj profilaktičkog liječenja je smanjiti učestalost glavobolje i intenzitet boli. Bolesnici trebaju izbjegavati provocirajuće čimbenike rizika, kao što je konzumacija alkohola u cluster razdoblju ili nikotin (Schurks i Diener 2008). Lijek izbora u adolescenciji je verapamil, blokator kalcijevih kanala u dozi od 3-10 mg/kg/dan (Nesbitt i Goadsby 2012; Mack i Goadsby 2016). Potrebno je nadzirati elektrokardiogram radi produljenja PR-a intervala (Tablica 10). Upotreba peroralne terapija kortikosteroidima kroz tri tjedna, uz obveznu zaštitu želučane sluznice, preporučena je u odrasloj dobi. U doba rane adolescencije ne preporučuje se radi češćih neželjenih učinaka (Mack i Goadsby 2016). Alternativni izbor u adolescenciji i djetinjstvu je melatonin u od 0.1-0.2 mg/kg/na dan ili topiramat u dozi od 1 do 2 mg/kg/na dan (Mack i Goadsby 2016) (Tablica 10). Injekcija 2 % lidokaina u n.occipitalis major, kao i depo-metilprednizolona podnosi se dobro i u mlađih bolesnika (Gelfand i sur. 2013).

<b>Tablica 10. Preporučeni lijekovi u profilaksi cluster glavobolje (Mack i Goadsby 2016)</b>		
<b>Lijek</b>	<b>Doza</b>	<b>Neželjeni učinci i nadzor</b>
<b>Verapamil</b>	3-10 mg/kg/d; odrasla doza je 240-960 mg/d	Konstipacija, , vrtoglavica, potreba nadzora EKG (AV blok ) u visokoj dozi
<b>Melatonin</b>	0.1-0.2 mg/kg/d; odrasla doza je 8-15 mg/d	Pospanost
<b>Topiramat</b>	1-2 mg/kg/d; doza za odrasle je najmanje 100 mg dnevno	Kognitivne poteškoće, gubitak tjelesne mase, bubrežni kamenci

## 7. DIJAGNOZA PRIMARNIH GLAVOBOLJA

Procjena adolescenta s glavoboljom počinje anamnezom, a potom detaljnim fizikalnim i neurološkim pregledom, a vrlo je bitna i obiteljska anamneza (Evans 2009). Potrebno je isključiti sekundarne uzroke glavobolje (Kabbouche i Gilman 2008). Potom treba postaviti ispravnu dijagnozu na temelju smjernica i dijagnostičkih kriterija Međunarodnog društva za glavobolju (International Headache Society –IHS). Danas se koristi klasifikacija iz 2013. godine (ICHD – 3 beta).

U adolescenciji, osobito ranoj pri postavljanju dijagnoze, kao i prepoznavanju provocirajućih čimbenika pomaže pravilno vođenje dnevnika glavobolje. Pri tome se prati učestalost i trajanje glavobolje, mjesto boli, kvaliteta i intenzitet boli, pridruženi simptomi, prodromi, pojedini okidači glavobolje (čokolada, kava, nikotin, biometeorološki uvjeti, pogoršava li se pri naporu ili sportskim aktivnostima, u nespavanju ili gladi). Bilježiti treba vrstu i količinu uzetih lijekova (Ulrich i sur. 1996; Spierings i sur. 2001). Potrebno je pratiti kakav utjecaj glavobolja ima na kvalitetu života i ponašanja. Uz klasične simptome važno je uočiti i pridružene autonomne simptome (ICHD-3 beta, 2013).

Bolesti poput depresije ili anksioznosti kao i ostale bolesti utječu na izbor liječenja. Neurološki status je presudan za daljnje odluke (Lewis i sur 2002). Neuroradiološku obradu potrebno je učiniti kod abnormalnog neurološkog statusa i/ili pridruženih konvulzija, jake glavobolje ili ako se javi novi tip glavobolje. Upravo novi tipovi glavobolje mogu uputiti na sekundarnu etiologiju (Kacperski i sur. 2016).

Dijagnoza vjerojatno tenzijskog tipa glavobolje postavlja se ako nedostaje jedan od kriterija za tenzijsku glavobolju (ICHD-3). Ponekad se teško razlikuje od rane faze migrene (Chowdhury 2012). Pritom treba isključiti druge primarne glavobolje i druge organske poremećaje (Fumal i Schoenen 2008). Nedvojbeno je kako migrena i epizodična tenzijska glavobolja imaju mnoge slične značajke u adolescenciji. Obje su epizodične, ne moraju imati auru i mogu se pogoršati trajanjem. Danas i dalje, usprkos raspoloživosti dijagnostičkih kriterija postoje poteškoće u razlikovanju tenzijske glavobolje i migrene zbog mogućnosti preklapanja simptoma i provocirajućih čimbenika (Waldie i sur. 2015).

Nadalje, mnogi pacijenti s kroničnom tenzijskom glavoboljom često i prekomjerno uzimaju lijekove (Fumal i Schoenen 2008; Chowdhury 2012), što može dovesti do još jače glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem lijekova (MOH) (Jensen i Torelli 2010).

Dijagnoza cluster glavobolje postavlja se isključivo na temelju kliničke slike i dijagnostičkih kriterija. Često niz patoloških procesa, osobito u području hipofize i kavernoznog sinusa mogu imati istu kliničku sliku kao autonomne trigeminalne glavobolje. Zbog toga bi trebalo svim bolesnicima napraviti odgovarajuću neuroradiološku dijagnostiku s posebnim osvrtom na hipofizu i kavernozi sinus (Levy i sur. 2005). Tipična oštra sijećajuća bol u području jednog oka može se širiti u gornju čeljust te se dio bolesnika prvo javi doktoru dentalne medicine, oftalmologu ili otorinolaringologu što je razlog kasnom postavljanju dijagnoze (Benoleil 2012; May 2013). Bolesnici se često izlažu nepotrebnim dentalnim zahvatima i obradama radi sumnje na odontogeno ili sinusogeno porijeklo glavobolje (Klapper i sur. 2000; Van Alboom i sur. 2009; Bahra i sur 2002).

## 8. ZAKLJUČAK

Najučestalije primarne glavobolje u adolescentsko doba su tenzijska i migrenska glavobolja. Primarne glavobolje danas još uvijek nisu dovoljno prepoznate. Dijagnoza se temelji na anamnezi, obiteljskoj anamnezi, fizikalnom i neurološkom statusu te dijagnostičkim kriterijima. Ne postoje laboratorijski ni neuroradiološki testovi za dijagnozu ovih glavobolja. Većina znanja o primarnim glavoboljama u adolescentsko doba, od patofiziologije do terapije dobiva se iz istraživanja koja su provedena na odraslima. To otežava specifično liječenje primarnih glavobolja. Naime, adolescenti su različiti s obzirom na njihov brzi rast i razvoj, kao i psihološke promjene koje se događaju u njihovom životu. Sigurnost i djelotvornost triptana nisu u potpunosti dokazana kliničkim ispitivanjima. Cluster glavobolja je izrazito rijetka u ovoj dobi. Ako se bolesnik ne uputi specijalisti neurologu ostaje neprepoznata. Do ispravnog postavljanja dijagnoze i liječenja mogu proći i godine. Primarne glavobolje koje počnu u ranoj adolescenciji često mijenjaju svoje karakteristike i s vremenom se mogu se pretvoriti u druge glavobolje, poboljšati se ili nestati.



## **9. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Dariji Mahović Lakušić na pomoći i vodstvu tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem mojoj obitelji i prijateljima na pruženoj podršci, pomoći i ljubavi tijekom cijelog studija te pisanja ovog rada.

## 10. LITERATURA

- Abu-Arafeh (2014) Diagnosis and management of headache in children and adolescents. *Progress in Neurology and Psychiatry* 18: 16-20
- Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C (2010) The prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol* 52(12): 1088–1097.
- Abu- Arafeh I, Russel G (1994) Prevalence of headache and migraine in school children. *Br Med J* 309:765-769
- Andersson PG, Jespersen LT (1986) Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo. *Cephalalgia* 6: 51-56
- Andreou AP, Holland PR, Goadsby PJ (2009) Activation of GluR5 kainate receptors inhibits neurogenic dural vasodilatation animal model of trigeminovascular activation. *Br J Pharmacol* 157: 464-473
- Anttila P (2006) Tension-type headache in childhood and adolescence. *Lancet Neurol* 5: 268-274
- Bahra A, May A, Goadsby PJ (2002) Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 58(3): 354-361
- Baskin MS, Lipchik LG, Smitherman AT (2006) Mood and anxiety disorders in chronic headache. *Headache* S76-S87
- Bendtsen L, Jensen R (2011) Treating tension-type headache—an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 12(7): 1099-1109
- Benoliel R (2012) Trigeminal autonomic cephalgias. *Br J Pain* 6(3): 106-123
- Benoliel R, Eliav E (2013) Primary headache disorders. *Dent Clin North Am* 57(3): 513-539
- Benoliel R, Sharav Y (2008) Neurovascular orofacial pain. *Cephalalgia* 28(2): 199-200
- Bickerstaff ER (1986) Basilar artery migraine. In: Clifford Rose F, editor. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier Science 135-140
- Bigal ME, Escandon R, Bronson M, Walter S, Sudworth M, Huggins JP, et al. (2013) Safety and tolerability of LBR -1o1 a humanized monoclonal antibody that blocks the

binding of CGRP to its receptor: results of the phase 1 program. *Cephalalgia* 34: 483-492

- Bigal ME, Walter S, Rapport AM (2015) Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br J Clin Pharmacol* 79(6): 886-895
- Bille BS (1962) Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr Suppl* 136:1-151.
- Brenner M, Lewis D (2008) The Treatment of Migraine Headaches in children and Adolescents. *J Pediatric Pharmacolog Ther* 13(1): 17-24
- Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB (2013) Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine *J Neurol* 260(8): 1960-1969
- Chowdhury D (2012) Tension type headache. *Ann Indian Acad Neurol* 15(Suppl 1): S83-S88
- Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ (2006) Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: A randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 63: 1537–42.
- Costa A, Pucci E, Antonaci F, Sances G, Granella F, Broich G, et al. (2000) The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia* 20: 85–91.
- Couch JR, Ziegler DK (1978) Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 18: 219–221
- Crawford MJ, Lehman L, Slater S, Kabbouche MA, LeCates SL, Segers A, et al. (2009) Menstrual migraine in adolescents. *Headache* 49(3): 341-347
- Cuvellier JC, Mars A, Vallee L (2009) The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. *Cephalalgia* 29: 1197-1201
- Damen LB, Brujin JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW (2005) Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics* 116(2): 295-302
- Davis D, Gregson J, Willeit P, Stephan B, Al-Shahi Salman R, Brayne C (2013) Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies. *Neuroepidemiology* 40 (1): 56–67

- Debabrata G, Rajan PV, Deepanjana D, Priya D, David RA, Gerald E (2012) Headache in children with Tourette syndrome. *J Pediatrics* 14(2):303–307
- Deen M, Christensen CE, Hougaard A (2017) Serotonergic mechanisms in the migraine brain-a systematic review. *Cephalalgia* 37(3): 251-264
- De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. (2003) Haploinsufficiency of *ATP1A2* encoding the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump  $\alpha$ 2subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*33:192–196.
- Deprez L, Weckhuysen S, Peeters K, Deconinck T, Claeys KG, Claes LR, et al. (2008) Epilepsy as part of the phenotype associated with *ATP1A2* mutations. *Epilepsia* 49:500–508.
- Derosier FJ, Lewis D, Hershey AD, Winner PK, Pearlman E, Rothner AD, et al. (2012) Randomized trial of sumatriptan and naproxen sodium combination in adolescent migraine. *Pediatrics* 129(6): 1411-1420
- de Vries B, Anttila V, Freilinger T, Wessman M, Kaunisto MA, Kallela M, et al. (2016 ) Systematic re-evaluation of genes from candidate gene association studies in migraine using a large genome-wide association data set. *Cephalalgia* 36(7): 604-614.
- de Vries B, Stam AH, Kirkpatrick M, Vanmolkot KR, Koenderink JB, van den Heuvel JJ, et al. (2009) Familial hemiplegic migraine is associated with febrile seizures in an FHM2 family with a novel de novo *ATP1A2* mutation. *Epilepsia*50:2503–2504.
- Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. (2005) Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 366: 371-377
- Diener HC (2014) CGRP as a new target in prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol* 13: 1065 – 1067
- Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theodores TC (1991) Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 44(1): 97- 112
- Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EI, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS (2014a) Safety and efficacy of LY2951742 a monoclonal antibody to Calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised double-blind placebo – controlled study. *Lancet Neurol* 13: 885 – 892
- Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al (2014 b) Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene related peptide,

for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo – controlled exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol* 13(11): 1100- 1107

- Drummond PD (1990) Dissociation between pain and autonomic disturbances in cluster headache. *Headache* 30(8): 505-508
- Ducros A (2013) Genetics of migraine. *Rev Neurol (Paris)* 169 (5): 360 -371
- Eccleston C, Williams AC, Lewandowski Holley A, Morley S, Fisher E (2014) Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev*(5):CD003968. doi: 10.1002/14651858.CD003968.pub4
- Edvinsson L (2015) CGRP receptor antagonist and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol* 80(2): 193-199
- Edvinsson L, Goadsby PJ (1998) Neuropeptides in headache. *European Journal of Neurology* 5 : 329-41
- Ekbom K, Waldenlind E, Cole J, Pilgrim A, Kirkham A (1992) Sumatriptan in chronic cluster headache: Results of continuous treatment for eleven months. *Cephalalgia* 12: 254–256.
- Erro R, Bhata KP, Espay AJ, Strano P (2017) The epileptic and nonepileptic spectrum of paroxysmal dyskinesia: Channelopathies, synaptopathies and transportopathies. *Neurology* 32(3): 310 – 318
- Evans RW (2009) Diagnostic testing for migraine and other primary headaches. *Neurol Clin* 27(2): 393-415
- Evers S (2013) The efficacy of triptans in childhood and adolescents migraine *Curr Pain Headache Rep* 17(7): 342
- Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S (2008) The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 28(6): 614-618
- Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM (2010) Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 75:463–473.
- Freitag FG, Shumate D (2014) Current and investigational drugs for the prevention of migraine in adults and children. *CNS drugs* 28(10): 921-927
- Fujita M, Sato K, Nishioka H, Sakai F (2014) Oral sumatriptan for migraine in children and adolescents: a randomized, multicenter, placebo – controlled parallel group study. *Cephalalgia* 34(5): 365-375

- Fumal A, Schoenen J (2008) Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol* 7: 70-83
- Gardiner AR, Kailash PB, Stamelou M, Dale RC, Kurian AM, Schneider SA et al.
- (2012) PRRT2 gen mutations From paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine. *Neurology* 79(21): 2115 – 2121
- Gasparini CF, Sutherland HG, Griffiths LR (2013) Studies on the pathophysiology and genetics basis of migraine. *Curr Genomics* 14(5): 300-315
- Gaul C, Holle D, May A (2013) Update on trigeminal autonomic cephalalgia. *Nervenarzt* 84(12): 1451-1459
- Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ (2013) Outcomes of greater occipital nerve injections in pediatric patients with chronic primary headache disorders. *Pediatr Neurol.* 81: 431–436
- Genizi J, Gordon S, Kerem NC, Srugo I, Shahar E, Ravid S (2013) Primary headaches, attention deficit disorder and learning disabilities in children and adolescents. *J Headache Pain* 14:54
- Genizi J, Srugo I, Kerem NC (2016) Primary headache in children and adolescents: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Headache Pain* 1: 2-11
- Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ (2002) Benign paroxysmal torticollis in infancy: four new cases and linkage to CACNA1 mutation. *Dev Med Child Neurol* 44(7): 490-493
- Goadsby P (2002) Chronic tension-type headache. *Clin Evid.* 7:1145–1152
- Goadsby PJ (2002) Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia.
- *Lancet Neurol* 1(4): 251-257
- Goadsby PJ (2012) Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad neurol*
- 15: 15- 22
- Goadsby PJ, Edvinsson L (1996) Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania—evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 16(6):448-450
- Gobel H, Lindner V, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G (1998) Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: Findings of a one-year long-term study. *Neurology* 51: 908–11.
- Grosberg BM, Solomon S, Lipton BB (2005) Retinal migraine. *Curr Pain Headache Rep* 9(4): 268-271

- Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavori P (1997) Ibuprofen or acetaminofen for the migraine in children: a double – blind, randomised, placebo – controlled, crossover study. *Neurology* 48: 103–107
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version). *Cephalalgia* 33(9): 629-808.
- Heckmann BD, Holroyd KA (2006) Tension-type headache and psychiatric comorbidity. *Curr Pain Headache Rep* 10(6): 439-447
- Hoskin KL, Kaube H, Goadsby PJ (1996) Central activation of the trigeminovascular pathways in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c-Fos and electrophysiological study. *Brain* 119: 249-256
- Jensen R (1999) Pathophysiological mechanism of tension –type headache: review of epidemiological and experimental studies. *Cephalalgia* 19: 602-621
- Jensen R, Torelli P (2010) Treatment of tension-type headache. *Handb Clin Neurol* 97:377-386
- Jones J, Sklar D, Dougherty J, White W (1989) Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache. *JAMA* 261(8): 1174–6
- Kabbouche MA, Gilman DK (2008) Management of migraine in adolescents. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4(3): 535-548
- Kasteleijn-Nolst T, Parisi P (2010) “Migraine”: a call for revision of the definition. *Epilepsia* 14(5):932–933.
- Kacperski J, Kabbouche MA, O'Brien HL, Weberding JL (2016) The optimal management of headaches in children and adolescents. *Ther Adv Neurol Disord* 9(1):53-68
- Kelman L (2007) The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 27: 394-402.
- Kelman L, Rains JC (2005) Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache* 45(7): 904-910
- Klapper JA, Klapper A, Voss T (2000) The misdiagnosis of cluster headache: a nonclinic, population-based, Internet survey. *Headache* 40(9): 730–735
- Kroner-Herwig B, Heinrich M, Morris L (2007) Headache in German children and adolescents: a population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 27(6):519–27.

- Lambru G, Matharu M (2013) Management of trigeminal autonomic cephalgia in children and adolescents. *Curr Pain Headache* 17(4): 323
- Lateef TM, Merikangas KR, He J, Kalaydjian A, Khoromi S, Knight E, et al. (2009) Headache in national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol* 24(5): 536-543
- Laurell K, Larsson B, Eeg-Olofsson O (2004) Prevalence of headache in Swedish schoolchildren with a focus on tension-type headache. *Cephalalgia* 24(5):380–8.
- Leao AA (1944) Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 7:359
- Lee MJ, Lee C, Chung CS (2016) The migraine-stroke connection. *J Stroke* 18(2): 146-156
- Leone M, Bussone G (2009) Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalgias. *Lancet Neurol* 8(8): 755–764.
- Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G (2003) Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up. *Neurol Sci* 24 Suppl 2:S143-145
- Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G (2006) Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology* 67:150–152.
- Levy M, Matharu MS, Meeran K, et al. (2005) The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 128:1921-1930
- Lewis DW, Ashwal S, Dah G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, et al. (2002) Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches. *Neurology* 59:490–498.
- Lewis DW, Dorbad D (2000) The Utility of Neuroimaging in the Evaluation of Children with migraine or Chronic Daily Headache Who have Normal Neurological Examinations. *Headache* 40:629 -632
- Lewis D, Paradiso E (2007) A double-blind dose comparison study of topiramate for prophylaxis of basilar-type migraine in children: A pilot study. *Headache* 47: 1409-1417
- Lewis DW, Winner P, Hershey AD, Wasiewski WW (2007) Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 120(2): 390-396
- Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S (2004) Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and



adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 63: 2215–2224

- Linder SL, Mathew NT, Cady RK, Finlayson G, Ishkanian G, Lewis DW(2008) Efficacy and tolerability of almotriptan in adolescents: a randomized, double-blind placebo -controlled trial. *Headache* 48(9): 1326-1336
- Lipton R, Bigal M, Diamond ML, Freitag FG, Reed M, Stewart WF (2007) Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 68(5): 343-349
- Lipton RB, Bigal ME (2005) Migraine: epidemiology, impact, and risk factors for progression. *Headache* 45:S3–S13
- Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jorgensen T, Jensen R (2005) Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol* 20: 243–249
- MacGregor EA, Hackshaw A (2004) Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology* 63(2):351-353
- Mack KJ, Goadsby P (2016) Trigeminal autonomic cephalalgias in children and adolescents: Cluster headache and related conditions. *Semin Pediatr Neurol* 23 (1): 23-26
- Manzoni GC, Micieli G, Granella F, Tassorelli C, Zanferrari C, Cavallini A (1991) Cluster headache: course over ten years in 189 patients. *Cephalalgia* 11(4): 169–174.
- Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G (1983) Cluster headache clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 3(1): 21-30.
- Markley HG (2012) Coenzyme Q10 and riboflavin. The mitochondrial connection. *Headache* 52: 81-87
- Matar AK, Kerem NC, Srugo I, Genizi J (2015) Primary headache in children and adolescents—diagnosis and treatment. *Harefuah* 154(12):795-798
- May A (2013) Diagnosis and clinical features of trigemino-autonomic headaches. *Headache* 53(9): 1470-1478
- McDonald SA, Hershey AD, Pearlman E, et al.(2011) Long-term evaluation of sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine adolescents. *Headache* 51:1374-1378

- Miller VA, Palermo TM, Powers SW, Scher MS, Hershey AD (2003) Migraine headaches and sleep disturbances in children. *Headache* 43(4):362–368.
- Millichap JG, Yee MM (2003) The Diet factor in Pediatric and adolescent Migraine. *Pediatr Neurol* 28(1): 9-15
- Mitsikostas DD, Ashina M, Craven A, Diener HC, Goadsby PJ, Ferrari MD, et al. (2015) European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain* 17:5
- Monteith TS, Sprenger T (2010) Tension type headache in adolescence and childhood: where are we now? *Curr Pain Headache Rep* 14(6): 424–430.
- Mueller L (2002) Tension-type, the forgotten headache. How to recognize this common but undertreated condition. *Postgrad Med* 111: 25-26
- Nesbitt AD, Goadsby PJ (2012) Cluster Headache. *Br Med J*. 344: e2407
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Andersen AR, Lassen NA, Hansen PE, et al. (1993) Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults. *Brain* 116:187–202.
- Pareja JA, Álvarez M (2013) The usual treatment of trigeminal autonomic cephalalgias. *Headache* 53(9):1401-1414.
- Peroutka SJ (2005) Neurogenic inflammation and migraine: implications for therapeutics. *Mol Interv*. 5(5): 304 – 311
- Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Grassi M (2009) The migraine-ischemic stroke connection: potential pathogenic mechanisms. *Curr Mol Med* 9 (2): 215-226.
- Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007) The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 164(6):942–948
- Pothmann R, Danesch U (2005) Migraine, Prevention in Children and Adolescents: Results of an Open Study with a Spread Buttrbur Root Extract. *Headache* 45: 196-203
- Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, et al. (2013) Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. *JAMA* 310(24): 2622 – 2630
- Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, et al. (2007) Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: A double-blind study. *Neurology* 69: 821–826

- Rasmussen BK (1995) Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 15: 45–68.
- Zangaladze A, Asadi-Pooya AA, Ashkenazi A, Sperling MR (2010) Sporadic hemiplegic migraine and epilepsy associated with CACNA1A gene mutation. *Epilepsy Behav* 17: 293–295.
- Richer L, Bilinghurst L, Lindsell MA, Russel K, Vandermeer B, Crumley ET, et al. (2016) Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev* 4:CD005220. doi: 10.1002/14651858.CD005220.
- Robbins L (1995) Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 35:83–84.
- Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J (2006 ) Zolmitriptan oral tablet in migraine treatment: high placebo responses in adolescents. *Headache* 46(1): 101-109
- Rozen TD (2001) Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia. *Headache* 41 Suppl 1: S25-32
- Ruiz L, Ferrandi D (2009) Topiramate in migraine progression. *J Headache Pain* 10(6): 419-422
- Russell MB (2004) Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 3(5): 279-283
- Russell MB (2007) Genetics in primary headaches. *J Headache Pain* 8(3): 190-195
- Schurks M, Diener HC (2008) Cluster headache and lifestyle habits. *Curr Pain Headache Rep* 12(2): 115-121
- Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB (1998) Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 279: 381-383
- Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, et al. (2004) Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurol.* 14:1399–1401
- Schwedt TJ, Dodick DW (2009) Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol* 8(6): 560-568
- Shapiro RE (2005) Corticosteroid treatment in cluster headache: evidence, rationale, and practice. *Curr Pain Headache Rep* 9(2): 126-131
- Sheena KA, Mitchel FB (2016) Chronic migraine: an update on physiology, imaging and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache* 57: 109-125

- Shimizu T, Suzuki N (2010) Biological sciences related to headache. *Handb Clin Neurol* 97: 35-45.
- Sedlic M, Mahovic D, Kruzliak P (2016) Epidemiology of primary headaches among 1,876 adolescents: a cross-sectional survey. *Pain Med* 17(2): 353-359
- Sekhar MS, Sasidharan S, Joseph S, Kumar A (2012) Migraine management: How do the adult and paediatric migraines differ? *Saudi Pharm J* 20(1): 1-7
- Silberstein SD, Rosenberg J (2000) Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology* 54(8):1553
- Sjöstrand C (2009) Genetic aspect of cluster headache *Expert Rev Neurother* 9(3): 359-368
- Spalice A, Del Balzo F, Papetti L, Zicari AM, Properzi E, Occasi F, et al. (2016) Stroke and migraine is there a possible comorbidity?. *Ital J Pediatr* 42:41
- Spierings EL, Ranke AH, Honkoop PC (2001) Precipitating and aggravating factors for migraine versus tension type headache. *Headache* 41: 554-558.
- Split W, Neuman W (1999) Epidemiology of migraine among students from randomly selected secondary schools in Lodz. *Headache* 39: 494-501
- Sprenger T, Borsook D (2012) Migraine changes the brain: neuroimaging imaging makes its mark. *Curr Opin Neurol* 25(3): 252-262
- Sprenger T, Goadsby PJ (2010) What has functional neuroimaging done for primary headache and for the clinical neurologist ?. *J Clin Neurosci* 17: 547-553
- Steinberg A, Sjöstrand C, Sominanda A, Fogdell-Hahn A, Remahl AI (2011) Interleukin – 2 gene expression in different phases of episodic cluster headache – a pilot study. *Acta Neurol Scand* 124 (2): 130-134
- Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. (2007) The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 27: 193–210.
- Sturzenegger MH, Meinenberg O (1985) Basilar artery migraine: A follow-up study of 82 cases. *Headache* 25: 408-415
- Sun H, Bastings E, Temeck J, Smith PB, Tandon V, Murphy D, et al. (2013) Migraine therapeutics in adolescents: a systematic analysis and historical perspectives of triptan trials in adolescents. *JAMA Pediatr* 167 (3): 243-249
- Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR (2000) Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 60(6): 1259-1287

- Tfelt –Hansen P, Koehler PJ (2011) One hundred years of migraine research: major clinical and scientific observations from 1910 do 2010. *Headache* 51(5): 752-778
- Tsujikawa K, Yokoi S, Yasui K, Hasegawa Y, Hoshiyama M, Yanagi T (2014) Effectiveness of midazolam for L-arginine-resistant headaches during stroke-like episodes in MELAS: a case report. *Rinoshio Shinkeigaku* 54(11): 882-887
- Ulrich V, Russell MB, Jensen R, Olesen J (1996) A comparison of tension type headache in migraineurs and non-migraineurs: A population based study. *Pain* 67: 501-506.
- Van Alboom E, Louis P, Van Zandijcke M, et al. (2009) Diagnostic and therapeutic trajectory of cluster headache patients in Flanders. *Acta Neurol Belg* 109(1): 10–17.
- Van Den Maagdenberg AM, Terwindt GM, Haan J, Frants RR, Ferrari MD (2010) Genetics of headaches. *Handb Clin Neurol* 97:85-97
- Vanmolkot KR, Kors EE, Hottenga JJ, Terwindt GM, Haan J, Hoefnagels WA, et al. (2003) Novel mutations in the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase pump gene *ATP1A2* associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol* 54: 360–366.
- van Vliet JA, Eekers PJ, Haan J, Ferrari MD (2003) Features involved in the diagnostic delay of cluster headache. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 74(8): 1123-1125
- Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB(2010) Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*30(9): 1065-1072
- Visser WH, Winner P, Strohmaier K, Klipfel M, Peng Y, McCarroll K, et al. (2004) Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: results from a double – blind, single -attack study and two open-label, multiple -attack studies. *Headache* 44(9): 891-899
- Waldie KE, Buckley J, Bull PN, Poulton R (2015) Tension-Type Headache: A Life-Course Review. *Headache Pain Manag* 1:1
- Winner P, Lewis D, Visser WH, Jiang K, Ahrens S, Evans JK (2002) Rizatriptan 5 mg for the acute treatment of migraine in adolescents: a randomized, doubl – blind, placebo – controlled study. *Headache* 42(1): 49-55
- Winner P, Pearlman EM, Linder SL, Jordon D, Fischer M, Hulihan J (2005) Topiramate for the prevention of migraines in children and adolescent: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 45:1304–1312

- Winner P, Rothner AD, Saper J, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, et al. (2000) A randomized, double-blind, placebo – controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 106: 989-997
- Wöber C, Brannath W, Schmidt K, Kapitan M, Rudel E, Wessely P, et al. (2007) Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia* 27(4):304-314
- Ying G, Fan W, Li N, Wang J, Li W, Tan G, et al. (2014) Clinical characteristic of basilar-type migraine in the neurological clinic of a university hospital. *Pain Medicine* 15: 1230-1235
- Younker M, Mangum T (2015) Migraine management in children. *Curr Neurol Neurosci Rep* 15: 540
- Zebenzolher K, Wöber C, Kienbacher C, Wöber-Bingöl C (2000) Migrainous disorder and headache of the tension-type not fulfilling the criteria: a follow-up study in children and adolescents. *Cephalalgia* 20(7): 611-616
- Zwart JA, Dyb G, Holmen TI, Stovner LJ, Sand T (2004) The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study. *Cephalalgia* 24(5):373–9.
- Zwart JA, Dyb G, Stovner LJ, Sand T, Holmen TL (2003) The validity of “recognition-based” headache diagnosis in adolescents. Data from the Nord-Trøndelag Health Study 1995-97, Head-HUNT-Youth. *Cephalalgia* 23: 223–9.

## 11. ŽIVOTOPIS

### OSOBNİ PODACI:

Ime i prezime: Antonia Krvavica

Datum i mjesto rođenja: 23.07.1992., Zadar

### OBRAZOVANJE:

1999. – 2007. Osnovna škola Šimuna Kožičića Benje, Zadar

2007. – 2011. Gimnazija Jurja Barakovića, Zadar

2011. – danas: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE:

Strani jezici: aktivno služenje engleskim i talijanskim jezikom u govoru i pismu

Rad na računalu: MS Office